

Evaluación diagnóstica de la ginecomastia

Ginelomastiaren ebaluazio diagnostikoa

A. Rodríguez, A. Vela

Sección de Endocrinología infantil.
Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces.
Barakaldo

Concepto

Proliferación de tejido glandular en la mama de un varón (Fig. 1).

La ginecomastia es a menudo un proceso benigno, pero también puede ser un signo de una enfermedad endocrina severa y, asimismo producir en el paciente un importante estrés psicológico.

Puede ser unilateral o bilateral, presentarse como un aumento asimétrico de las mamas o como una masa no dolorosa y blanda.

Debemos diferenciar la ginecomastia puberal de la prepuberal. La ginecomastia prepuberal es rara y requiere evaluación urgente. Por el contrario, la ginecomastia puberal es frecuente y generalmente fisiológica, siendo suficiente con tranquilizar al paciente y realizar un seguimiento.

Exploración

Se debe colocar al paciente en decúbito supino con las manos bajo la cabeza y después comprimir la mama entre el pulgar y el índice. Esta técnica es útil para diferenciar entre tejidos glandular y adiposo.

La ginecomastia verdadera se distingue por la presencia de una masa de tejido fibroglandular palpable que mide más de 0,5 cm de diámetro y que se localiza concéntricamente por debajo del complejo areóla-pepón.

Debe diferenciarse de la pseudoginecomastia, frecuente en obesos. La pseudoginecomastia es un depósito de grasa sin proliferación glandular y no requiere evaluación.

Etiología (en niños y adultos)

- Ginecomastia puberal persistente: 25%
- Fármacos: 10-25%
- Desconocida: 25%
- Cirrosis o malnutrición: 8%
- Hipogonadismo: primario, 8% y secundario 2%
- Tumor testicular: 3%

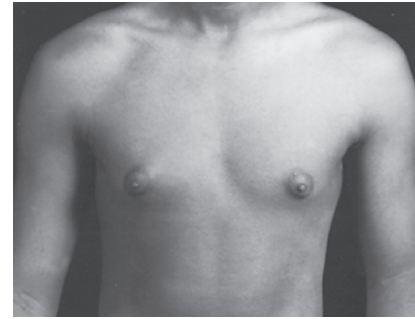


Figura 1.

- Hipertiroidismo: 1,5%
- Insuficiencia renal crónica: 1%
- Causas Raras:
- Tumor adrenocortical feminizante
- hCG Ectópica
- Hermafroditismo verdadero
- Síndromes de insensibilidad a andrógenos
- Síndrome de exceso de aromatasa

GINECOMASTIA PUBERAL FISIOLÓGICA

Concepto

Proliferación benigna de tejido glandular en la mama del varón, causada por un incremento en la relación de estrógenos/andrógenos.

Se cree que es un fenómeno fisiológico que aparece con mayor frecuencia a mitad de la pubertad, en estadio 3-4 de vello pubiano y con testes de 5-10 ml.

Prevalencia

Diversos estudios realizados en varones puberales muestran prevalencias altas de ginecomastia, hasta del 69%. El mayor estudio transversal publicado refiere una prevalencia del 4% en varones de 10 a 19 años⁽¹⁾.

Patogenia

En la mama del varón hay receptores de estrógenos y andrógenos. El balance entre la acción estimuladora de los estrógenos

Presentado en la Jornada Conjunta de la SVNP y de la sección de Guipuzkoa de la SVNP celebrada en San Sebastián el 16 de octubre de 2009.

e inhibidora de los andrógenos influyen la proliferación del tejido mamario. También intervienen factores locales y de crecimiento. En la ginecomastia puberal fisiológica se cree que interviene en su génesis la hormona leptina, al aumentar la actividad aromatasa entre otras acciones. Estudios realizados en varones no obesos con ginecomastia muestran valores sistémicos de leptina más elevados que los que no la tienen⁽²⁾.

Generalmente refieren una mayor sensibilidad en las mamas durante los primeros 6 meses de evolución. Posteriormente desaparece la inflamación, dando paso a la fibrosis.

Evolución

Según avanza la pubertad y los valores de andrógenos alcanzan niveles adultos, el *ratio* andrógenos/estrógenos aumenta y la ginecomastia desaparece en más del 90% en 1-3 años.

Pronóstico

Bueno en general debemos realizar un seguimiento cada 6 meses hasta que involucre.

Sin embargo, es necesario un estudio diagnóstico completo si presenta signos de una enfermedad subyacente: macroginecomastia (> 4 cm) de progresión rápida, galactorrea (hiperprolactinemia), testes pequeños y ausencia o desarrollo escaso de caracteres sexuales secundarios (hipogonadismo), masa abdominal o testicular (tumor), hábito eunucoide con testes firmes y alteraciones del comportamiento (síndrome de Klinefelter), crecimiento acelerado (exceso de aromatasa), bocio (hipertiroidismo), etc.

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

La ginecomastia prepuberal es rara y debe considerarse patológica. Debemos in-

vestigar fuentes exógenas (fármacos, disruptores endocrinos ambientales) y endógenas de estrógenos, y la deficiencia de andrógenos.

Fármacos y disruptores endocrinos ambientales

La lista de fármacos que la producen va en aumento (Tabla I). Asimismo, debemos investigar sustancias químicas ambientales (disruptores endocrinos) que la produzcan. Se ha publicado⁽³⁾ que la aplicación tópica de aceites de lavanda y árbol de té (tienen acción estrogénica débil y propiedades antiandrogénicas) provocó ginecomastia en 3 chicos prepúberes de 3-10 años y que el cese en la aplicación condujo a una resolución espontánea de la misma. También se ha asociado ginecomastia con la ingestión de un té de hierbas⁽⁴⁾.

EXCESO DE ESTRÓGENOS

1. Los tumores adrenales y testiculares son causas raras de ginecomastia, así como los tumores productores de hCG. El tumor de células de Leydig secreta directamente estradiol, mientras que tumores productores de hCG estimulan los testes para que secreten preferentemente estradiol (acción LH-like sobre la célula de Leydig). En el caso de los tumores de células de Sertoli, la ginecomastia y feminización se deben a un exceso de actividad aromatasa (convierte androstendiona en estrona y testosterona en estradiol). Pueden aparecer de forma esporádica o ser una manifestación de dos enfermedades autosómicas dominantes: el síndrome de Peutz-Jegher^(5,6) y el complejo Carney. Los tumores adrenocorticales feminizantes son poco diferenciados y de comportamiento maligno. Pueden produ-

TABLA I. FÁRMACOS.

Antiandrogénos

Ciproterona, finastirida flutamida, ketokonazol, espirolactona

Hormonas exógenas

Andrógenos y esteroides anabolizantes, estrógenos, hormona del crecimiento, gonadotropinas

Exposición no-intencional

Aceites en esencias, cremas vaginales y lociones anti-caída del cabello que contienen estrógenos, leche y carne de vaca tratada con estrógenos, fitoestrógenos, soja

Abuso de drogas

Anfetaminas, etanol, heroína, marihuana

Fármacos utilizados en neurología y psiquiatría

Diazepam, haloperidol, opioides, fenotiazinas, fenitoína, risperidona, antidepresivos tricíclicos

Cardiovasculares

Amiodarona, inhibidores de ECA (enzima convertidora de la angiotensina), bloqueantes de los canales del calcio, digoxina, reserpina, espirolactona

Antilucerosos

Cimetidina, omeprazol, ranitidina, metoclopramida

Hipolipemiantes

Fenofibrato

Antineoplásicos e inmunomoduladores

Agentes alquilantes, bleomicina, cisplatino, ciclosporina, metotrexato, vincristina

Antimicrobianos

Etionamida, antirretrovirales, isoniazida, ketokonazol, Metronidazol

Otras: penicilamina

cir estrógenos directa de forma, pero habitualmente secretan grandes cantidades de DHEA, que se convierte en estrona en los tejidos periféricos⁽⁷⁾.

2. También se observa en algunas formas raras de hiperplasia suprarrenal congénita, como la deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o de 11-β-hidroxilasa⁽⁸⁾. Recientemente se han publicado 2 casos de ginecomastia pre-

puberal y puberal en 2 niños con una forma no clásica de deficiencia de 21-hidroxilasa⁽⁹⁾. En ambos, hubo una regresión de la ginecomastia con el tratamiento con glucocorticoides.

3. Aunque el hermafroditismo verdadero suele diagnosticarse precozmente en el estudio de genitales ambiguos, en casos excepcionales puede ser la ginecomastia de un varón puberal la que nos dé la clave del diagnóstico. Se ha descrito⁽¹⁰⁾ el caso de un varón de 16 años con fenotipo masculino y sin genitales ambiguos que presentaba ginecomastia progresiva (Tanner IV), testes pequeños y de consistencia firme, y detención de la pubertad. En el estudio se objetivaron valores normales de testosterona, altos de estradiol y gonadotropinas y cariotipo 46,XX (80%)/46,XY (20%).
4. En ocasiones, el diagnóstico es el síndrome de exceso de aromatasa. Además del aumento de la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos que se observa en los tumores adrenocorticales feminizantes, tumores de células de Sertoli y tumores productores de hCG, existe esta rara entidad que cursa en el varón con aceleración del crecimiento y la maduración ósea, ginecomastia prepuberal y fallo testicular; y en la mujer con telarquía prematura, macromastia, aumento del tamaño uterino e irregularidades menstruales. En ambos casos están aumentados los estrógenos en plasma⁽¹²⁻¹⁵⁾. Este síndrome es una enfermedad heterogénea que se transmite de forma autosómica dominante y se debe a una mutación con ganancia de función en el gen de la aromatasa (CYP19)^(16,17).
5. Por último, en el hipertiroidismo también está incrementada la actividad aromatasa. Además, hay un descenso de los niveles de testosterona libre al au-

mentar los de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La prevalencia de ginecomastia en varones hipertiroides varía según las series entre un 10-40%, pero se resuelve al normalizar la función tiroidea^(18,19).

INSUFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

La ginecomastia puede observarse en el hipogonadismo hereditario y en el adquirido.

1. Si el fallo es primario o testicular (hipogonadismo primario), además de niveles bajos de testosterona, encontraremos LH elevada (pérdida del *feedback* central), que estimulará la célula de Leydig para producir estradiol. El cuadro más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo en el varón es el síndrome de Klinefelter en el que presentan uno o más cromosomas X extras. El fenotipo característico es un varón con hábito eunucoide, ginecomastia y testes pequeños. Sus valores de estradiol son el doble de los observados en un varón. Un 50-70% de los pacientes tienen ginecomastia y en ellos está incrementado el riesgo de padecer cáncer de mama^(19,20).

Otra causa de hipogonadismo hipergonadotropo y ginecomastia son los defectos en la biosíntesis de testosterona. En la deficiencia de 17-cetosteroido reductasa que convierte androstendiona en testosterona, el varón tiene niveles en plasma bajos de testosterona y una conversión aumentada de precursores andrógenos a estrógenos^(19,21,22).

2. La ginecomastia es rara en el hipogonadismo central o secundario porque en general, todas las hormonas sexuales son deficientes (también los estrógenos). Sin embargo, la aromatización periférica continua de los precursores

andrógenos adrenales a estrógenos puede inclinar la balanza a favor de los estrógenos y favorecer el desarrollo de la mama.

Existen receptores de prolactina en el tejido mamario del varón y pueden co-expresarse con los receptores de hormonas sexuales^(23,24). Sin embargo, en la mayoría de los varones con ginecomastia, no están elevados los niveles de prolactina y se cree que la hiperprolactinemia es un agente causal de la ginecomastia al provocar una supresión de la producción de gonadotropinas con el subsecuente hipogonadismo hipogonadotropo.

3. Por último, el síndrome de insensibilidad a andrógenos es causa de déficit de andrógenos. De herencia ligada al X, se produce por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos. El fenotipo de estos pacientes 46,XY es variable, desde un fenotipo femenino normal (resistencia completa) a un varón poco virilizado (formas parciales). Aunque tienen niveles elevados de testosterona en sangre, los tejidos diana son insensibles a su acción, perdiendo la acción inhibitoria de la misma en el tejido mamario. Al igual que los individuos con hipogonadismo primario, presentan niveles elevados de gonadotropinas que incrementan la síntesis de estradiol. En los últimos años se ha encontrado relación entre la insensibilidad a andrógenos y el número de repeticiones CAG en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos en pacientes con la enfermedad de Kennedy (atrofia muscular bulbar y espinal ligada al X)^(25,26). Dejager et al.⁽²⁶⁾ demostraron que el 73% de los individuos con enfermedad de Kennedy tenían ginecomastia y que existía una asociación entre el mayor número de repeticiones CAG y el grado de insensibilidad a andrógenos.

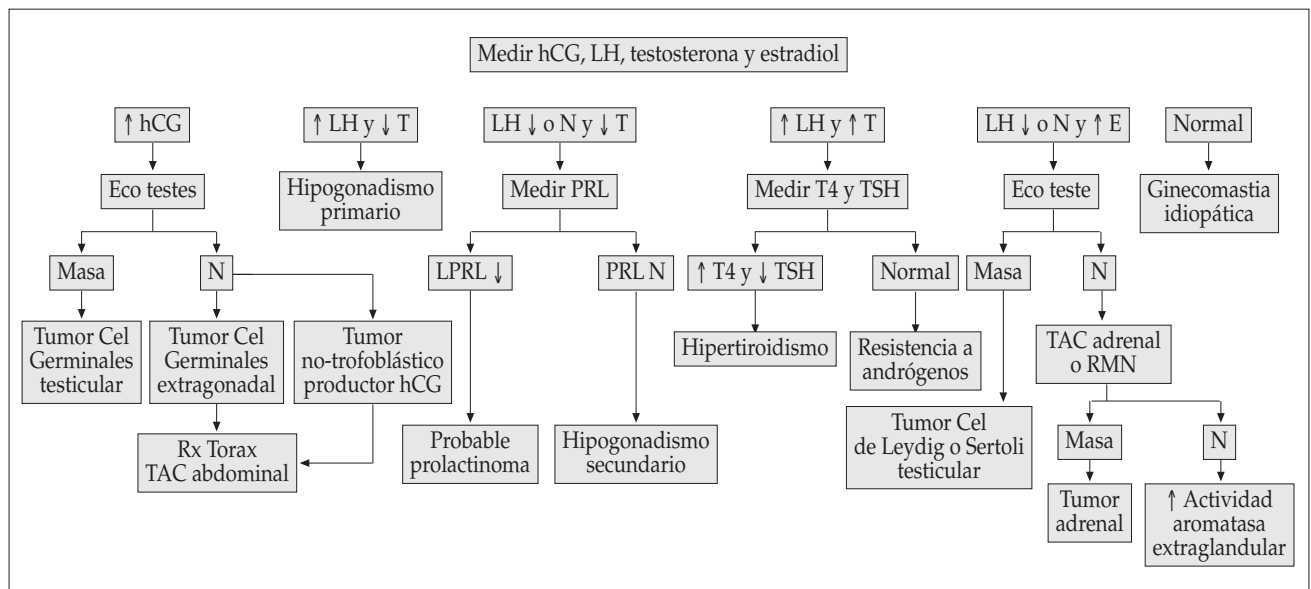


Figura 2.

EVALUACIÓN DE LA GINECOMASTIA (FIG. 2)

- Realizar diagnóstico diferencial con:
 - Pseudoginecomastia: aumento del tejido graso mamario, pero no del tejido glandular.
 - Cáncer de mama: generalmente de localización excéntrica al complejo pezón-aréola, textura firme o dura, secreción y adenopatías regionales. Si existe sospecha, realizar mamografía.
- El diagnóstico mediante una cuidadosa historia clínica, exploración física y unos pocos test diagnósticos es suficiente en la mayoría de los pacientes.
- Si el paciente es un adolescente con una exploración física y genital normal, lo más probable es que tenga una ginecomastia puberal. Realizaremos reevaluación cada 6 meses para ver si persiste o involuciona.
- Investigar todos los fármacos posibles causantes de ginecomastia. Si sospechamos de un fármaco y al suspenderlo durante unos meses mejora la ginecomastia, debemos pensar que es el factor etiológico de la misma.

- Evaluar síntomas y signos de enfermedad hepática o renal, de hipertiroidismo (pérdida de peso, taquicardia, bocio, exoftalmos...) y de hipogonadismo (en adultos, impotencia, disminución de la libido y del tamaño testicular...).
- Una masa abdominal debe sugerirnos un carcinoma adrenal, y una masa testicular o cambios en el tamaño o consistencia del teste, un tumor testicular.
- Si la ginecomastia es de comienzo reciente o es dolorosa, deben medirse los niveles de hCG, LH, testosterona y estradiol.
- Si, por el contrario, es asintomática, se descubre de forma accidental en la exploración sin otros hallazgos patológicos y descartada la posible ingesta de fármacos que la provocan, no realizar test diagnósticos y reevaluar en 6 meses.

TRATAMIENTO DE LA GINECOMASTIA

Si la etiología es una enfermedad endocrinológica o un fármaco, tratar la causa subyacente o retirar el fármaco sospechoso.

La involución de la ginecomastia confirmará el diagnóstico.

Dado que la ginecomastia se debe a un exceso relativo de estrógenos o a una deficiencia de andrógenos, el objetivo del tratamiento médico será:

- Bloquear el efecto de los estrógenos en la mama: clomifeno, tamoxifeno y raloxifeno.
 - Inhibir la producción de estrógenos: testolactona y anastrozol.
 - Administra andrógenos: danazol, para compensar el efecto de los estrógenos
- Hay pocos datos sobre la eficacia de estos fármacos y se limitan a casos clínicos publicados, en los que observan una reducción de la ginecomastia con danazol^(27,28), testolactona⁽²⁹⁾ y clomifeno⁽³⁰⁾. La eficacia del antiestrógeno, tamoxifeno y, en mayor medida del raloxifeno en la ginecomastia puberal persistente ha sido probada en un estudio nocontrolado de pocos casos⁽³¹⁾. El único ensayo controlado, randomizado, doble ciego realizado en población pediátrica, demuestra que el anastrozol no es más efectivo que el placebo para reducir en más del 50% la ginecomastia⁽³²⁾. Son necesarios ensayos clínicos rigurosos que nos permitan

determinar la seguridad y eficacia de estos fármacos.

Afortunadamente, el 70-90% de los adolescentes presentan una regresión espontánea de la ginecomastia en 1-3 años.

Sin embargo, si durante este periodo de observación la regresión de la ginecomastia no se produce o es insuficiente, no es probable que consigamos una mejoría con el tratamiento médico por la fibrosis que se ha establecido en la ginecomastia de larga evolución. En estos casos, la cirugía es la opción mejor, sobre todo si le provoca dolor persistente o sentimientos de vergüenza y ansiedad. Dada la posibilidad rara de padecer un cáncer de mama, algunos autores abogan por el estudio histológico de las piezas extraídas en la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Kumanov P et al. Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health* 2007; 41:126-131.
- Dundar B et al. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 929-934.
- Henley DV et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and te tree oils. *N Engl J Med* 2007; 356:479.
- Sahin M et al. Gynaecomastia in a man and hyperoestrogenism in a woman due to ingestion of nettle (*Urtica dioica*). *N Z Med J* 2007; 120: U2803.
- Kara C et al. Sertolli cell tumor causing prepubertal gynecomastia in a boy with Peutz-Jeghers syndrome: the outcome of 1-year treatment with the aromatase inhibitor testolactone. *Horm Res* 2005; 63: 252.
- Lefevre H et al. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 221.
- Braunstein GD et al. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1229.
- Braunstein GD et al. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490.
- Wasniewska M et al. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia. *Eur J Pediatr* 2007.
- Alonso G et al. True hermaphroditism in a phenotypic male without ambiguous genitalia: an unusual presentation at puberty. *Horm Res* 2007; 68: 261.
- Martin R et al. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3027.
- Stratakis CA et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1348.
- Binder G et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 484.
- Martin R et al. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3027.
- Tiulpakov A et al. A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as cause of aromatase excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4184.
- Shozu M et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1855.
- Demura M et al. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2529.
- Abaci A et al. Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5: 489.
- Narula HS et al. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 497.
- Swerdlow AJ et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1204.
- Braunstein GD et al. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490.
- Diamantopoulos S et al. Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practitioners. *Pediatr Rev* 2007; 28: e57.
- Ormandy CJ et al. Coexpression and cross-regulation of the prolactin and sex steroid hormone receptors in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3692.
- Gutzman JH et al. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88: 69.
- Melo KF et al. Clinical, hormonal, behavioral and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort. Five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3241.
- Dejager S et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3893.
- Buckle R. Danazol therapy in gynecomastia: recent experience and indications for therapy. *Postgrad Med J* 1979; 55 (Suppl 5): 71.
- Beck W et al. Endocrinological studies of the hypothalamo-pituitary gonadal axis during danazol treatment in pubertal boys with marked gynecomastia. *Horm Metab Res* 1982; 14: 653.
- Zachmann M et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279: 218.
- Plourde PV et al. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. Clinical and endocrine studies. *Am J Dis Child* 1983; 137: 1080.
- Lawrence SE et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145: 71.
- Plourde PV et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4428.